

И.М. Коваленко, Л.М. Берштейн

Сравнительные гормон-ассоциированные и клиничко-морфологические особенности рака молочной железы и эндометрия у больных, страдающих и не страдающих диабетом

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

В статье представлен сравнительный анализ клиничко-морфологических характеристик опухолевого процесса у больных раком молочной железы (РМЖ) и тела матки (РТМ) с сахарным диабетом (СД) и без него, наблюдавшихся в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в 2008-2015 гг. Были исследованы ранее малоизвестные особенности опухолевого процесса в сочетании с диабетом. Полученные данные свидетельствуют о том, что при РМЖ наличие диабета по ряду признаков утяжеляет течение/характеристики заболевания: так, размер опухоли оказался достоверно больше, чем у больных без диабета, а высокодифференцированные образования G1 встречаются реже. В случае рака эндометрия диабет, но лишь в комбинации с ожирением и постменопаузальным периодом сочетается с более благоприятными характеристиками опухоли, что свидетельствует о диагност-специфическом влиянии сахарного диабета 2 типа на особенности опухолевого процесса. В то же время, исследование роли варианта антидиабетической (сахароснижающей) терапии показало, что у больных РМЖ терапия метформинем сочеталась с более частым обнаружением высокодифференцированных, гормонально-позитивных образований, что не было выявлено в данной работе при РТМ.

Ключевые слова: рак тела матки, рак молочной железы, сахарный диабет, клиничко-морфологические особенности, рецепторный фенотип, антидиабетическая терапия, сравнительная оценка

Многие страны мирового сообщества живут в условиях разрастающейся эпидемии сахарного диабета. Так, число зарегистрированных случаев СД в мире уже превышает 350-360 млн, и эта цифра неуклонно стремится к росту [6]. Российская Федерация в этом отношении не представляет собой исключения. Последствия этой пандемии многообразны и, в частности, сопряжены с ростом числа т.н. основных неинфекционных заболеваний, включая онкологические.

Рак молочной железы — самая частая опухоль у женщин, особенно старше 50 лет [8]. По

данным ВОЗ ежегодно в мире выявляется до 1,5 млн новых случаев РМЖ [8]. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в изучении данной патологии, частота рака молочной железы постоянно растет. Так, в Российской Федерации с 2010 по 2015 год прирост новых случаев рака молочной железы составил 12,97 % на 100000 населения [7]. В структуре онкогинекологической заболеваемости одну из лидирующих позиций сохраняет рак тела матки. Его прирост в РФ за последние 5 лет составляет 19,81% на 100000 населения [7].

Рак эндометрия и рак молочной железы относятся к социально зависимым заболеваниям, их эпидемиология совпадает в определенном смысле с представленностью в популяции болезней цивилизации (СД, ожирением и т.д.) [2]. Увеличивающаяся распространенность диабета может отражаться не только на риске возникновения онкопатологии, но и на особенностях ее течения, что может выявляться уже в момент обнаружения опухолевого процесса. Между тем, в настоящее время сахарному диабету как модификатору течения онкологического процесса уделяется заметно меньше внимания, чем его роли как фактору повышенного онкологического риска.

В данной работе выполнен сравнительный анализ особенностей опухолевого процесса при раке молочной железы и раке тела матки у женщин, страдающих и не страдающих диабетом 2 типа и не получавших ранее специфического противоопухолевого лечения; дополнительно оценивали роль сахароснижающей терапии у онкологических больных с диабетом.

Материалы и методы

В исследование были включены пациентки, получавшие лечение в НИИ онкологии им.Н.Н.Петрова по поводу рака эндометрия в 2008-2014 гг. (суммарно 292 первичных больных, из них 117 — с СД и 175 — без СД), и больные раком молочной железы, получившие специализированное лечение в 2008-2015 гг. (суммарно 432 первичные пациентки: 225 — с СД, 207- без диабета). Сахарный диабет в подавляющем большинстве случаев (за исключением единичных наблюдений) был 2 типа. Клиничко-лабораторная характеристика обследованных больных представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика больных раком молочной железы и эндометрия, включенных в исследование

Параметры	Локализация					
	РМЖ			РТМ		
	СД n= 225	неСД n=207	p	СД n=117	неСД n=175	p
Возраст, в годах	64,09±9,12	57,12±11,23	0,00	62,0±9,67	58,91±10,4	0,00
ИМТ, кг/м ²	31,24±5,74	27,8±5,7	0,00	35,39±7,32	29,88±6,69	0,00
Возраст при наступлении менопаузы, в годах	49,43±4,75	49,72±4,49	0,57	51,52±3,77	50,38±4,00	0,09
Глюкоза, ммоль/л	7,2 (6,4; 8,0)			7,0 (6,0; 8,0)		-
Длительность диабета, в годах	6,0 (1,0; 17,0)			3,0 (0,4; 16,0)		0,2

Примечание: РМЖ- рак молочной железы; РТМ- рак тела матки; СД- сахарный диабет; неСД- пациенты без диабета

Сведения были получены из консультативной базы данных лаборатории онкоэндокринологии, историй болезни, амбулаторных карт и карт морфологического исследования, при опросе пациенток, проведении антропометрии первичных больных РМЖ с СД и без диабета.

При работе с архивными материалами принимались во внимание стадийность опухолевого процесса, размеры и гистологический вариант опухоли, поражение лимфоузлов, степень дифференцировки новообразования, глубина инвазии в миометрий (при РТМ), уровень гликемии при поступлении. По данным радиоконкурентного (у больных РТМ) и иммуногистохимического (у больных РМЖ) анализа был оценен рецепторный фенотип опухоли. Полученные в ходе исследования данные были обработаны с учетом состояния менструальной функции больных и их индекса массы тела. Состояние углеводного обмена, позволяющее выявлять признаки явного или скрытого диабета (нарушение толерантности к глюкозе), оценивалось в соответствии с критериями ВОЗ [18].

У части больных при личном контакте с ними проводился сбор анамнестических данных. Исследование антропометрических параметров включало измерение роста и массы тела с последующим расчетом индекса массы тела, оценку окружности талии и бедер, соотношения жировой и тощей массы (состава тела). Статистическая обработка данных производилась в программе Statistica 6.0. Количественные признаки, такие как возраст больных и ИМТ, характеризовались распределением значений, близким к нормальному, поэтому в этом случае использовался параметрический метод сравнения групп; для представления результатов определялись среднее арифметическое значение и стандартное отклонение. Размер опухоли, содержание рецепторов эстрогенов (ЭР) и прогестерона (ПР) в ней не имели нормального распределения значений, поэтому для сравнения этих показателей использовался непараметрический метод. Результат в этом случае представлялся как медиана со значениями нижнего и верхнего квартиля. Различия качественных признаков оценивали методом таблицы 2*2 (критерий Фишера, χ^2).

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациенток с диабетом в комбинации с РМЖ оказался достоверно старше — 64,09 г против 57,12 г у больных без СД2 (p=0,00). Возможно, сахарный диабет или особенности его лечения могли воздействовать на время выявления опухоли молочной железы. Так, по данным исследования, проведенного в

Дании, у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне инсулинотерапии маммографическая плотность была выше, чем у больных на других сахароснижающих препаратах или без диабета, что, с одной стороны, является фактором риска развития РМЖ, но, с другой, не исключено, снижает эффективность скрининга РМЖ у этой группы больных [15]. При сравнительной оценке антропометрических данных больных раком молочной железы установлено, что ИМТ у пациенток с диабетом больше (31,24 кг/м²), чем без него (27,8 кг/м²) (p=0,00). Такие же закономерности в группах СД/неСД выявлены у больных раком эндометрия: возраст, соответственно, 62,0 г и 58,91 г (p=0,00) , а ИМТ 35,39 кг/м² и 29,88 кг/м² соответственно (p=0,00). Более того, у больных диабетом и РТМ выявился больший ИМТ в сравнении с больными СД и РМЖ. Оценивая полученные данные, следует отметить, что нарастающая распространенность повышенного ИМТ уже давно рассматривается как эпидемия, заслуживающая серьезного внимания [14], и является признанным фактором риска развития рака эндометрия [3, 5, 11], молочной железы в постменопаузе [29], а также сахарного диабета.

Длительность диабета на момент манифестации РМЖ в данном исследовании оказалась больше (Me=6,0 г), чем при раке эндометрия (Me=3,0 г), хотя разница недостоверна (p=0,2). Медианы уровня гликемии, и, следовательно, степень компенсации углеводного обмена у больных диабетом с РМЖ и РТМ были в момент поступления в Институт примерно равны: 7,2 ммоль/л и 7,0 ммоль/л.

Некоторые другие особенности двух изучавшихся онкологических заболеваний у больных диабетом представлены ниже.

Рак эндометрия

Сравнение групп больных раком эндометрия (с СД2 и без него) по клинико-морфологиче-

ским характеристикам опухоли — таким, как глубина инвазии в миометрий, степень дифференцировки карциномы, гистологический вариант опухоли (эндометриоидная/неэндометриоидная карцинома), поражение лимфатических узлов — статистически значимых различий в целом не выявило. Однако, при учете величины ИМТ выяснилось, что у пациенток с ИМТ ≥ 30 кг/м² в сочетании с диабетом достоверно преобладают более благоприятные варианты течения заболевания (табл. 2): аденокарциномы с глубиной инвазии менее половины эндометрия ($p=0,03$; $\chi^2=4,46$) и высокой степенью дифференцировки ($p=0,026$; $\chi^2=4,97$), чего не наблюдается при сравнении больных без ожирения (как с СД2, так и без него), табл. 2.

Таблица 2. Сравнение двух групп больных с РТМ (СД и неСД) с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) по клинико-морфологическим характеристикам опухолей

Группа	Глубина инвазии			Степень дифференцировки		
	Инваз. min (эндометрий)	<1/2 миометрия	>1/2 миометрия	G1	G2	G3
СД n=85	9	53	23	31	46	8
неСД n=77	12	32	33	21	39	17
p	0.35	0.008	0.03	0.2	0.66	0.026
χ^2	0.89	7.01	4.46	1.57	0.19	4.97

Примечание: G1- высокодифференцированный рак; G2- умереннодифференцированный рак; G3- недифференцированный рак; в отдельных ячейках представлено число больных

До недавнего времени считалось, что обозначаемый как I, чаще выявляемый тип рака эндометрия, в сочетании с другими эндокринно-обменными нарушениями, в частности, с ожирением, инсулинорезистентностью и дислипидемией, характеризуется более выраженной дифференцировкой, меньшей степенью инвазии и более частым сочетанием с диабетом [5, 20]. Теперь же появляются исследования, демонстрирующие, что при ожирении далеко не всегда выявляются благоприятные варианты РТМ [13], а частота сахарного диабета при I и II типах рака эндометрия признается весьма близкой [23], в связи с чем обсуждение представленных данных с позиций традиционного подразделения РТМ на типы выглядит не совсем рациональным.

Существенно, с другой стороны, что в группе больных СД2 с наступившей менопаузой отмечена тенденция к возникновению более дифференцированных (как правило, эндометриоидных) аденокарцином эндометрия ($p=0,09$; $\chi^2=2,95$), что не было свойственно больным репродуктивного возраста, характеризуя, тем самым, различия в особенностях РТМ, выявляемого в возрасте до и старше 50 лет.

Хорошо известно, что оценка рецепторного фенотипа имеет как фундаментальное — для подразделения рака эндометрия и молочной железы на подтипы, так и прикладное значение — для выбора терапии этих заболеваний, оценки ее эффективности и прогноза в отношении выживаемости [1, 5, 21]. По ряду наблюдений, опухоли у больных раком эндометрия с метаболическим синдромом являются рецептор-положительными [9]. В данной работе были обнаружены определенные особенности содержания рецепторов эстрогенов и прогестерона в рецептор-позитивных образованиях тела матки: у менопаузальных больных без СД2 с рецептор-позитивными новообразованиями выявилась тенденция к более высокому содержанию ЭР ($p=0,086$), чем у больных, страдающих диабетом, что несколько расходится с только что сказанным. Это может, среди прочего, объясняться тем, что за последние полвека отмечена постепенная динамика ряда показателей, характеризующих как самих больных РТМ [3], так и опухолевую ткань; в том числе, изменения могли затронуть и рецепторный фенотип.

По имеющимся в настоящее время данным известно, что некоторые антидиабетические средства (например, метформин), по крайней мере, по определенным параметрам могут оказывать сдерживающее влияние на опухолевый рост при раке эндометрия [24]. Исследователями в экспериментах *in vitro* было доказано, что метформин ингибирует метастатическую активность опухолевых клеток, а его антипролиферативный эффект является дозозависимым [17]. Однако есть работы, где использование метформина у больных раком эндометрия и диабетом не ассоциировалось с длительной безрецидивной или опухоль-специфической выживаемостью [22]. В связи с этим сохраняется необходимость дальнейшего изучения использования метформина у онкологических больных, в частности, при опухолях женской репродуктивной системы [19]. Данные, касающиеся влияния остальных сахароснижающих препаратов на опухолевую ткань, также не всегда однородны. Например, результаты экспериментов *in vitro* показали, что аналоги инсулина стимулируют пролиферацию в клеточных линиях рака эндометрия [10, 28], а препараты сульфонилмочевинны способны ингибировать ключевые ферменты метаболизма стероидных гормонов (в частности, альдокеторедуктазы) в опухолевых клетках рака эндометрия и молочной железы [30].

В данной работе спектр применяемой антидиабетической терапии у больных раком тела матки и раком молочной железы (о котором речь еще пойдет ниже) был приблизительно одинаковым: диетотерапия, метформин, инсулиноте-

рапия, препараты сульфонилмочевины. Изучение роли разных вариантов сахароснижающих препаратов в данной работе не выявило достоверного влияния антидиабетического лечения на морфологический тип карцином эндометрия (эндометриоидная/ неэндометриоидная аденокарцинома), степень дифференцировки, глубину инвазии в миометрий, стадию заболевания. Это, по крайней мере, отчасти, могло быть связано с небольшой средней длительностью диабета с момента его диагноза: 3,0 г (0,4–16,0), и, следовательно, с относительно коротким периодом сахароснижающей терапии.

Рак молочной железы

Переходя к данным, полученным в отношении больных с опухолями молочной железы, заслуживает внимания, что сравнение групп больных РМЖ с СД2 и без него по клинико-морфологическим характеристикам новообразований (размер опухоли, степень злокачественности) выявило между ними различия, не свойственные больным РМЖ. Так, при комбинации РМЖ и диабета размер опухолевой ткани оказался достоверно больше ($p=0,02$), чем у больных без диабета, и отмечена тенденция к более редкому выявлению высокодифференцированных образований, G1 ($p=0,09$; $\chi^2=2,22$), (табл. 3). На частоту встречаемости разных морфологических типов рака молочной железы (протоковый, дольковый, муцинозный, медуллярный, рак Педжета) наличие сахарного диабета влияния не оказало (данные не представлены).

Таким образом, сведения, представленные в табл. 3, косвенным образом подтверждают, что наличие сахарного диабета может в ходе дальнейшего течения процесса негативно влиять на опухоль-специфическую выживаемость при РМЖ [25, 27]. С другой стороны, по нашим данным, у больных РМЖ с СД2 достоверно чаще встречались как гормонально-позитивные образования ($ER>4$) ($p=0,0002$; $\chi^2=12,76$), так и Нег-негативные опухоли ($p=0,0575$), на что могла повлиять использовавшаяся антидиабетическая терапия, в частности, применение метформина.

Действительно, ранее, в лаборатории онкоэндокринологии в предварительных наблюдениях на примере рецепторов прогестерона было установлено, что на их представленность в опухолевой ткани может оказывать воздействие вид терапии диабета [12]. При анализе влияния сахароснижающих препаратов РМЖ в настоящей работе выявлена более высокая концентрация рецепторов эстрогенов и (тенденция) прогестерона в опухолевой ткани у пациенток, получавших метформин по сравнению с больными с впервые выявленным диабетом (p , соответственно, 0,047 и 0,088). Кроме того, у пациенток на метформине достоверно чаще выявлялись более высокодифференцированные опухоли (G1), чем у больных на другой терапии или находящихся лишь на диетотерапии. Эти результаты дополнительно подтверждают факт возможного модифицирующего влияния сахароснижающей терапии на особенности опухолевого процесса [16].

Возвращаясь к вышеупомянутой меньшей частоте Нег-негативных опухолей у страдающих диабетом больных РМЖ, нельзя пройти мимо общеизвестного подразделения пациенток с этим новообразованием на четыре группы по данным его иммуногистохимического анализа: люминальные А, люминальные В, с экспрессией HER-2/neu и триждынегативные, т.е. не содержащие стероидных рецепторов и не демонстрирующие присутствия HER-2/neu (см. [8]). В этом отношении, следует отметить, что при сравнении больных РМЖ, страдающих и не страдающих диабетом, частота триждынегативных карцином в этих группах не различалась ($p=0,43$; $\chi^2=0,09$).

Суммируя вышесказанное, можно прийти к выводу о том, что влияние сахарного диабета на особенности рака молочной железы и эндометрия к моменту выявления онкологического заболевания не менее важно, чем его воздействие на риск возникновения этих новообразований. Проведенное исследование показало, что сахарный диабет выступает как патология, сочетание с которой оказывает влияние на клинико-морфологические характеристики опухолевого процесса. При этом, выявленные особенности и их

Таблица 3. Сравнение двух групп пациентов с РМЖ, страдающих и не страдающих диабетом, по исследованным клинико-морфологическим характеристикам опухолей

Группа	Размер опухоли (по TNM)				Размер опухоли, мм	Степень дифференцировки			
	T0 + T _{in situ} +T1	T2	T3	T4		G1	G2	G3	G0
СД n=225	100	100	14	11	20,0(15;25)	17	111	92	5
неСД n=207	105	86	6	10	18(13;25)	24	96	79	8
p	0,11	0,3	0,08	0,58	0,02	0,09	0,36	0,37	—
x ²	1,71	0,37	2,0	0,00	-	2,22	0,2	0,19	—

См. примечания к табл. 2.

Таблица 4. Сравнение больных раком молочной железы и эндометрия, страдавших диабетом, по исследованным параметрам

Параметры для сравнения	Рак эндометрия	Рак молочной железы
ИМТ и возраст больных	Больные диабетом старше и имеют больший ИМТ	
Сравнение клиничко-морфологических особенностей опухолевой ткани	Достоверных различий (при сравнении групп с СД/без СД в целом) не выявлено	У больных с СД: больше размер опухоли, реже выявляются высокодифференцированные (G1) опухоли
Влияние ИМТ ≥ 30 кг/м ²	У больных с СД более часты аденокарциномы с глубиной инвазии менее половины миометрия и высокой степенью дифференцировки (G1)	Дополнительных особенностей не выявлено
Влияние менопаузального периода	Более дифференцированные аденокарциномы эндометрия	Дополнительных особенностей не выявлено
Влияние диабета на рецепторный фенотип	У больных с СД обнаружилась тенденция к менее высокой концентрации ЭР	У больных с СД чаще встречались гормонально позитивные образования (ЭР >4); меньше частота Her2-позитивных(3+) опухолей
Влияние варианта сахароснижающей терапии	Не выявлено	У больных, получавших метформин, больше частота высокодифференцированных опухолей G1 и выше концентрация рецепторов ЭР и ПР в опухоли

направленность характеризуются зависимостью от локализации новообразования, а в определенных случаях — от величины индекса массы тела и варианта антидиабетической терапии. В суммарном виде основные результаты данной работы представлены в таблице 4.

Причины тенденции к менее благоприятному течению онкологического заболевания у больных с комбинацией рака молочной железы и СД2 в сравнении с больными с сочетанием рака эндометрия и СД2 нуждаются в дальнейшей оценке и изучении. Отметим в связи с этим, что в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова был проведен анализ содержания 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-OHdG) в крови нелеченных больных РМЖ и РТМ, отягощенных СД2 или не имеющих этого заболевания [4]. Была выявлена более высокая концентрация 8-OHdG в циркуляции у больных РМЖ с СД2 и без него по сравнению с аналогичными больными РЭ, указывая на степень выраженности системного повреждения ДНК как на одну из возможных причин описанных выше различий. Еще одной причиной выявленных отличий может быть расхождение в реакции новообразований эндометрия и молочной железы на проводившуюся антидиабетическую терапию, в частности и в первую очередь, на метформин (см. выше и табл. 4).

ЛИТЕРАТУРА

1. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология: традиции, современность и перспективы. — СПб.: Наука, 2004. — 343 с.
2. Берштейн Л.М. Эпидемиология, патогенез и пути профилактики рака эндометрия: стабильность или эволюция? // *Практ.онкол.* — 2004. — Т. 5 — № 1. — С. 3-8.
3. Берштейн Л.М., Берлев И.В., Васильев Д.А., Балтрукова А.Н. и др. Ожирение и особенности рака эндометрия: меняется ли что-нибудь с годами? // *Вопр. онкол.* — 2015. — Т. 61. — № 4. — С. 575-579.
4. Берштейн Л.М., Порошина Т.Е., Коваленко И.М., Васильев Д.А. Сравнение уровня маркера повреждения

ДНК 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина в сыворотке крови больных раком молочной железы и эндометрия, страдающих или не страдающих сахарным диабетом // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* — 2016. — Т. 161. — № 4. — С. 538-541.

5. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. — Л.: Медицина, 1989. — 464 с.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет (руководство для врачей). — М.: Медицинское информационное агентство, 2011. — 808 с.
7. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. — М. 2016. — 236 с.
8. Семиглазов В.Ф., Топузов Э.Э. Рак молочной железы. — М.: Медпресс-информ, 2009. — 172 с.
9. Чернышова А.Л. Прогноз и особенности клинического течения рака эндометрия на фоне метаболического синдрома. — Дисс.на соиск. уч. степ. д.м.н. // Томск, 2009.
10. Aizen D., Sarfstein R., Bruchim I. et al. Proliferative and signaling activities of insulin analogues in endometrial cancer cells // *Mol Cell Endocrinol.* — 2015. — Vol. 406. — P. 27-39.
11. Arem H., Irwin M. Obesity and endometrial cancer survival: a systematic review // *Int. J. Obes.* — 2013. — Vol. 37(5). — P. 634-639.
12. Berstein L.M., Boyarkina M.P., Tsyrlina E.V. et al. More favorable progesterone receptor phenotype of breast cancer in diabetics treated with metformin // *Med Oncol.* — 2011. — Vol. 28(4). — P. 1260-1263.
13. Billingsley C.C., Cansino C., O'Malley D.M. et al. Survival outcomes of obese patients in type II endometrial cancer: Defining the prognostic impact of increasing BMI // *Gynecol. Oncol.* — 2016. — Vol. 140 (3). — P. 405-408.
14. Branca F., Nikogosian H., Lobstein T. Проблема ожирения в Европейском регионе ВОЗ и стратегия ее решения // Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2009. — 408 с.
15. Buschard K., Thomassen K., Lyng E. et al. Diabetes, diabetes treatment, and mammographic density in Danish Diet, Cancer, and Health cohort // *Cancer Causes Control.* — 2017. — Vol. 28 (1). — P. 13-21.
16. Currie C.J., Poole C.D., Evans M. et al. Mortality and other important diabetes-related outcomes with insulin vs other antihyperglycemic therapies in type 2 diabetes

// J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2013. — Vol. 98 (2). — P. 668-677.

17. De Barros Machado A., Dos Reis V., Weber S. et al. Proliferation and metastatic potential of endometrial cancer cells in response to metformin treatment in a high versus normal glucose environment // *Oncol. Lett.* — 2016. — Vol. 12 (5). — P. 3626-3632.
18. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation. — Geneva. 2008. — 46 p.
19. Gadducci A., Biglia N., Tana R. et al. Metformin use and gynecological cancers: A novel treatment option emerging from drug repositioning // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 2016. — Vol. 105. — P. 73-83.
20. Gründker C., Günthert A.R., Emons G. Hormonal heterogeneity of endometrial cancer // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2008. — Vol. 630. — P. 166-188.
21. Mountzios G., Pectasides D., Bournakis E. Developments in the systemic treatment of endometrial cancer // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 2011. — Vol. 79(3). — P. 278-292.
22. Seebacher V., Bergmeister B., Grimm C. et al. The prognostic role of metformin in patients with endometrial cancer: a retrospective study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2016. — Vol. 203 — P. 291-296.
23. Setiawan V.W., Yang H.P., Pike M.C. et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? // *J. Clin. Oncol.* — 2013. — Vol. 31(20). — P. 2607-2618.
24. Soliman P.T., Zhang Q., Broaddus R.R. et al. Prospective evaluation of the molecular effects of metformin on the endometrium in women with newly diagnosed endometrial cancer: A window of opportunity study // *Gynecol. Oncol.* — 2016. — Vol. 143(3). — P. 466-471.
25. Srokowski T.P., Fang S., Hortobagyi G.N. et al. Impact of diabetes mellitus on complications and outcomes of adjuvant chemotherapy in older patients with breast cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — Vol. 27. — P. 2170-2176.
26. Svenson U., Nordfjäll K., Stegmayr B. et al. Breast cancer survival is associated with telomere length in peripheral blood cells // *Cancer Res.* — 2008. — Vol. 68 (10). — P. 3618-3623.
27. Van de Poll-Franse L.V., Houterman S., Janssen-Heijnen M.L. et al. Less aggressive treatment and worse overall survival in cancer patients with diabetes: a large population based analysis // *Int. J. Cancer.* — 2007. — Vol. 120. — P. 1986-1992.
28. Weinstein D., Simon M., Yehezkel E. et al. Insulin analogues display IGF-I-like mitogenic and anti-apoptotic activities in cultured cancer cells // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2009. — Vol. 25 (1). — P. 41-49.
29. Yung R.L., Ligibel J.A. Obesity and breast cancer: risk, outcomes, and future considerations // *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* — 2016. — Vol. 14 (10). — P. 790-797.
30. Zhao Y., Zheng X., Zhang H. et al. In vitro inhibition of AKR1Cs by sulphonylureas and the structural basis // *Chem. Biol. Interact.* — 2015. — Vol. 240. — P. 310-315.

I.M. Kovalenko, L.M. Berstein

Comparative hormone-associated and clinical-morphological features of breast and endometrial cancer in patients with and without diabetes

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology
St. Petersburg

The article presents a comparative analysis of clinical and morphological characteristics of tumor process in patients with breast cancer and endometrial cancer with diabetes mellitus and without it. Previously little-known features of the tumor process in combination with diabetes were revealed. The data obtained indicated that in case of breast cancer the presence of diabetes for a number of signs influenced the course/characteristics of the disease: e.g., the tumor size was significantly greater than in patients without diabetes and highly differentiated G1tumors were less common. In case of endometrial cancer, diabetes (but only in combination with obesity or postmenopausal period) was combined with more favorable characteristics of tumor indicating a diagnosis-specific effect of Type 2 diabetes in regard of the tumor process features. An evaluation of the role of antidiabetic therapy variant discovered that in patients with breast cancer metformin therapy was combined with more frequent detection of highly differentiated, hormone-positive tumors, which was not revealed in patients with endometrial cancer.

Key words: endometrial cancer, breast cancer, diabetes mellitus, clinical-morphological features, receptor phenotype, antidiabetic therapy, comparative evaluation

Поступила в редакцию 25.05.2017 г.